

MENU

SEARCH

INDEX

DETAIL

JAPANESE

LEGAL  
STATUS

1 / 1

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **2005-082512**  
(43)Date of publication of  
application : **31.03.2005**

(51)Int.Cl.

A61K 47/46  
A61K 45/00  
// A61K 9/06  
A61K 31/196  
A61K 31/405  
A61K 47/16

(21)Application  
number : **2003-314264**

(71)  
Applicant :

**MEDOREKKUSU:KK**

(22)Date of filing : **05.09.2003**

(72)  
Inventor :

**HAMAMOTO HIDETOSHI  
ISHIBASHI SAKAKI  
MATSUMURA SUEKO  
YAMAZAKI KEIKO  
YOKOYAMA HIDEKI  
HIRATA AKIHIKO  
FUJII TAKASHI**

**(54) PREPARATION FOR EXTERNAL USE IMPROVED IN PERCUTANEOUS  
ABSORBABILITY OF IONIC MEDICAMENT**

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a technique for improving the percutaneous absorbability of an ionic medicament which cannot be in the form of a preparation for external use although desired to be into the form of the preparation for external use or an ionic medicament which cannot sufficiently exhibit its efficacy despite being in the form of a preparation for external use, because, in general, ionic medicaments are relatively low in percutaneous absorbability in percutaneous absorption-type preparations for external use.

**SOLUTION:** The technique is as follows: An ionic liquid is formed from an ionic medicament and a substance as its counterion and used as a preparation for external use, thus succeeding in improving the percutaneous absorbability of the ionic medicament with low percutaneous absorbability.

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-82512

(P2005-82512A)

(43) 公開日 平成17年3月31日 (2005.3.31)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F1	テーマコード (参考)
A61K 47/46	A61K 47/46	4C076
A61K 45/00	A61K 45/00	4C084
// A61K 9/06	A61K 9/06	4C086
A61K 31/196	A61K 31/196	4C206
A61K 31/405	A61K 31/405	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号	特願2003-314264 (P2003-314264)	(71) 出願人 302005628 株式会社 メドレックス 香川県高松市松原1055番地 (72) 発明者 ▲浜▼本 英利 徳島県板野郡北島町新喜来字中平40-24 (72) 発明者 石橋 賢樹 徳島県鳴門市撫養町黒崎字清水92-1 (72) 発明者 松村 周永子 香川県高松市佛来676 (72) 発明者 山崎 啓子 香川県高松市町田313-31 (72) 発明者 横山 英輝 徳島県徳島市末広五丁目1番12-5-1 O3 最終頁に続く
(22) 出願日	平成15年9月5日 (2003.9.5)	

(54) 【発明の名称】 イオン性の薬物の経皮吸収性を高めた外用剤

## (57) 【要約】

【課題】経皮吸収型外用剤においてイオン性の薬物は比較的低い経皮吸収性が低いが、そのため外用剤化が望まれているが外用剤化できないイオン性の薬物または、製品とはなっているがそのためにその薬効を十分に発揮できていないイオン性の薬物の経皮吸収性を高める技術の開発を行う。

【解決手段】イオン性の薬物とその対イオンとなる物質からイオン性液体を形成させそれを外用剤とすることにより、本課題である経皮吸収性の低いイオン性の薬物の経皮吸収性を高めることに成功したものである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

イオン性の薬物とその対イオンとなる物質を含有することを特徴とするイオン性の薬物の経皮吸収性を高めた外用剤。

## 【請求項2】

請求項1に記載のイオン性の薬物とその対イオンとなる物質がイオン性液体を形成することを特徴とする請求項1の外用剤。

## 【請求項3】

請求項2に記載のイオン性液体の融点がその薬物の融点より低いことを特徴とする請求項2の外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、イオン性の薬物の経皮吸収性を高めた外用剤に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

皮膚を通して薬物を投与する経皮薬物投与は非常に利用しやすい方法である。痛みも伴わず、副作用も少ないなど大きな利点がある。経皮薬物投与における経皮吸収型製剤は、生物薬理学や製剤化技術の進歩と薬物送達システム(DDS; drug delivery system)の概念の普及により、適用部位局所だけでなく全身にも作用するものと認識されるようになり、いっそう注目を集めている。

## 【0003】

しかし、薬物の経皮吸収性は一般に低く、依然として最初に克服しなければならないのは皮膚の透過バリアー能の克服である。皮膚は本来、生体外からの異物侵入に対する防御層であり化学物質を容易には通さない。目的とする薬物の必要かつ十分量を皮膚透過させるための技術開発としては、一般的な方法として薬物受容側の皮膚にアプローチする方法が考えられる。皮膚へのアプローチとはまさしく皮膚バリアー機能を低下させることであり、化学的吸収促進剤の使用が代表的な手段である。しかし、これらの化学的経皮吸収促進剤による皮膚バリアー機能の低下は、皮膚の生理機能の恒常性の破壊を意味し、それに対する生体反応としてしばしば皮膚刺激反応を誘発する。皮膚刺激は経皮吸収型医薬品に特徴的かつ不可視的な副作用として、患者側からみた場合に医薬品としての有用性を左右する極めて重要な問題となる。

## 【0004】

一方、経皮吸収性の良い薬物、悪い薬物といったように、薬物が元来もっている物理的性質は経皮吸収性に深く影響される。その物理的性質が経皮吸収に適しているかどうかはその薬物が経皮吸収型製剤化できようどうかを左右するといわれているほど重要である。その物理的性質として薬物の経皮吸収性に大きく関与しているものは疎水性であろう。皮膚組織のバリアーの中で重要なものとして疎水性の脂質膜が挙げられるがその脂質膜に対して薬物の溶解度が高いほど経皮吸収性は高くなる。すなわち薬物の物理的性質として疎水性である方が経皮吸収性が高いと考えられる。反対に疎水性が低いと経皮吸収性は低く、薬物の化学構造内に電荷をもつ性質のある残基があるイオン性の薬物の場合には経皮吸収性が低い場合が多い。

## 【0005】

こうした技術背景の中薬物の効果・効能的には経皮吸収製剤化は適しているが、薬物の物理的性質的には経皮吸収性が低く経皮吸収製剤化に適していない物質は多く存在し、イオン性の薬物などは特に物理的性質が原因で経皮吸収製剤化に適していない場合が多い。また、そのようなイオン性の薬物を化学的吸収促進剤等を使用し皮膚バリアー機能を低下させ経皮吸収させると前述のような問題がある。

## 【0006】

そのようなイオン性の薬物は多数存在し、経皮吸収製剤の大きな問題となっている。そ

のようなイオン性の薬物としてはジクロフェナクナトリウム、インドメタシン等が挙げられ、これらの外用剤は製品となっているがその経皮吸収性の低さから薬物本来の薬効を引き出せないというのが現状である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

解決しようとする問題点は、イオン性の薬物の経皮吸収性が低い点である。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の外用剤は、イオン性の薬物の経皮吸収性を上げるため、イオン性の薬物とその対イオンとなる物質を含有することを特徴とする。

【0009】

本発明の外用剤は前述のイオン性の薬物とその対イオンとなる物質がイオン性液体を形成することを特徴とする。

【0010】

本発明の外用剤は前述のイオン性液体の融点はその薬物の融点より低いことを特徴とする。

【発明の効果】

【0011】

本発明の外用剤はイオン性の薬物とその対イオンの物質とイオン性液体形成させることにより、経皮吸収性の低いイオン性の薬物の経皮吸収性を高め、これまで薬物の効果・効能的には経皮吸収製剤化は適しているが、薬物の物理的性質的には経皮吸収性が低く経皮吸収製剤化に適していない物質の外用剤化に道を開くことのできる革新的な技術となる。

【0012】

また製剤技術的にはこれまでの一般的な外用剤において、製剤学的に高濃度に薬物を含有させることが非常に困難であったが、本発明の外用剤は、それが可能となり、経皮吸収させる薬物量を大幅に高めることが可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明者はドラッグデリバリーシステムの観点から経皮吸収製剤の研究に取り組み、今まで医薬品に活用されていない「イオン性液体」という新しい技術に注目し、イオン性の薬物の吸収性を劇的に高めた経皮吸収製剤を見出した。すなわち、イオン性の薬物とその対イオンとなる物質からイオン性液体を形成させることにより、経皮吸収性の低いイオン性の薬物の経皮吸収性を劇的に高めることに成功したものである。

【0014】

本発明の外用剤は、イオン性の薬物の経皮吸収性の向上がはかられている。また、軟膏剤などこれまでの一般的な外用剤において、製剤学的に高濃度に薬物を含有させることが非常に困難であったが、本発明の外用剤は、それが可能となり、経皮吸収させる薬物量を大幅に高めることが可能となる。

【0015】

本発明の外用剤に使用されるイオン性の薬剤としては陽イオンもしくは陰イオンの残基をもつ薬剤であれば制限はされない。例えば、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、クロモグリク酸ナトリウム、塩酸トラマドール、ヒロキシカムなどが挙げられる。

【0016】

本発明の外用剤に使用されるイオン性の薬物の対イオンとなる物質としてはイオン性の薬物が陽イオンであれば陰イオンの物質、イオン性の薬物が陰イオンであれば陽イオンの物質であり、薬剤学上許される物質であれば何でも良い。また、対イオンもまた薬物であっても本発明の制限するところではない。薬物の対イオンとなる物質の量としてはイオン性の薬物とのモル量比でイオン性の薬物 1 に対して薬物の対イオンとなる物質 0.2 ～ 5 が好ましい。

【0017】

本発明の外用剤にかかるイオン性液体は医薬品以外の分野での研究は最近盛んとなっている。塩は一般に常温で固体であるが加熱していくとある温度で融解し液体すなわち熔融塩となる。いわゆる熔融塩の歴史は古く、無機塩を中心に研究が展開されてきたが塩化ナトリウムなどのほとんどの無機塩の融解温度は数百度と高温で広範囲への普及に至らなかった。1990年代頃より有機陽イオンおよび有機陰イオンを用いて低温で液体となる系が見いだされ注目を集め始め、これらの塩はイオン性液体とよばれ、無機塩などの高温な融点をもつ物質と区別されている。イオン性液体はもともと塩なので、真空中でも揮発せず、また不燃で導電性をもっている。これらの特徴から現在、大きくおけて以下の2つの用途、すなわちグリーンケミストリー用の反応媒体と電気化学デバイス用の新型電解質への応用が考えられている。

【0018】

本発明の外用剤にかかるイオン性液体は医薬品への応用例であり、イオン性の薬物を対イオン物質とともにイオン性液体を形成することによってその薬物の経皮吸収性を高めるという効果を有する。イオン性液体は常温熔融塩とも呼ばれ常温にて液体である熔融塩を指すことが多いが本発明においては低温で液体となる熔融塩を指す。特に、イオン性の薬物の融点よりもイオン性液体としたときの融点が低いことが好ましい。

【0019】

また、本発明の外用剤はイオン性液体の状態とすることにより薬物を溶解する溶剤が少量もしくは無しで製剤化が可能となり、経皮吸収させる薬物量を大幅に高めることがより容易に可能となる利点も併せ持つ。

【0020】

本発明に係る外用剤の剤型としては、例えば軟膏剤、ローション剤、エアゾール剤、硬膏剤、水性バップ剤などを挙げることができるが、外用剤として用いられている剤形であるならば、特に限定はされない。

【0021】

本発明の外用剤には、必要に応じて、賦形剤（例えば、白糖などの糖類；デキストリンなどのデンプン誘導体；カルメロースナトリウムなどのセルロース誘導体；キサンタンガムなどの水溶性高分子等）、着色剤、滑沢剤（例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤やマクロゴール等）、乳化剤、増粘剤、湿潤剤、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チモローサル；無水酢酸；ソルビン酸等）、保存剤、溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）、溶解補助剤、懸濁化剤（例えば、カルメロースナトリウム等）、緩衝剤、pH調整剤などを通常の配合量で配合できる。

【0022】

次に、実施例および試験例を示し、本発明を更に詳しく説明するが、これらは本発明を何ら限定するものではない、なお、本実施例および比較例における配合量の値は、全て質量%である。

【実施例】

【0023】

（ジクロフェナクイオン性液体の調製）

ジクロフェナクナトリウム50、塩酸リドカイン42、5、リドカイン7、5を70度で加温混合し半透明な水結晶の液体としたのち、常温で冷却しプラスチック製の固体を得た。

【実施例】

【0024】

（インドメタシンイオン性液体の調製）

インドメタシン50、リドカイン50を70度で加温混合し黄色の水飴状の液体としたのち、常温に冷却しプラスチック状の固体を得た。

【0025】

（試験例1）イオン性液体の融点の測定

実施例1、2で調整したイオン性液体の融点を測定した、その結果を表1に示した。

【0026】

【表1】

	融点（℃）
実施例1 ジクロフェナクイオン性液体	38
実施例2 インドメタシンイオン性液体	39

【0027】

ジクロフェナクの融点は15.7℃であるが、実施例1のジクロフェナクイオン性液体は38℃であり、融点が低くなっている。参考として、リドカインの融点は68℃であり、リドカインの融点からも低くなっている。実施例2のインドメタシンイオン性液体に対しても同様のことがいえる。

【0028】

（実施例3）ジクロフェナクイオン性液体軟膏剤の調製

表2の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0029】

【表2】

	実施例3	実施例4
実施例1 ジクロフェナクイオン性液体	20	
実施例2 インドメタシンイオン性液体		20
マクロゴール	10	10
セバシン酸ジエチル	5	5
防腐剤	適量	適量
ワセリン	残余	残余

【0030】

（実施例4）インドメタシンイオン性液体軟膏剤の調製

表2の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0031】

（比較例1）ジクロフェナク軟膏剤の調製

表3の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0032】

【表3】

	比較例1	比較例2
ジクロフェナクナトリウム	10	
インドメタシン		10
マクロゴール	10	10
セバシン酸ジエチル	5	5
防腐剤	適量	適量
ワセリン	残余	残余

【0033】

(比較例2) インドメタシンイオン性液体軟膏剤の調製  
表3の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0034】

(試験例3) ジクロフェナクナトリウム塗布残存試験

実施例3と比較例1の軟膏剤を被験者6人の上腕内側に約2.5 cm<sup>2</sup>の範囲に約0.1 gの軟膏剤を塗布しガーゼで覆い、24時間後に軟膏剤をふき取った。ふき取った軟膏剤を回収し、そのジクロフェナクナトリウム量を測定し、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収率を計測した。ジクロフェナクナトリウム量の測定はメタノールにて抽出し、高速液体クロマトグラフィーにて測定した。その結果を表4に示した。

【0035】

【表4】

	経皮吸収率 (%)
実施例 3	11.8
比較例 1	0.9

【0036】

表4の結果によりジクロフェナクをリドカインによりイオン性液体形成させた外用剤である実施例3は10%超の吸収率を示し、イオン性液体形成していない比較例1の1%に比べジクロフェナクの経皮吸収率が劇的に向上されることが明らかとなった。

【0037】

(試験例2) インドメタシン塗布残存試験

実施例4と比較例2の軟膏剤を被験者6人の上腕内側に約2.5 cm<sup>2</sup>の範囲に約0.1 gの軟膏剤を塗布しガーゼで覆い、24時間後に軟膏剤をふき取った。ふき取った軟膏剤を回収し、そのインドメタシン量を測定し、インドメタシンの経皮吸収率を計測した。インドメタシン量の測定はメタノールにて抽出し、高速液体クロマトグラフィーにて測定した。その結果を表5に示した。

【0038】

【表5】

	経皮吸収率 (%)
実施例 4	5.6
比較例 2	0.1

【0039】

表4の結果により試験2のジクロフェナクと同様にインドメタシンもリドカインによりイオン性液体形成させた外用剤である実施例4はイオン性液体形成していない比較例1に比べ劇的にインドメタシンの経皮吸収率が劇的に向上されることが明らかとなった。



(51)Int. Cl.?

F I

テーマコード ( 参考 )

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/16

(72)発明者 平田 彰彦

徳島県鳴門市鑑義町立岩字元地87番地302

(72)発明者 藤井 尊

徳島県鳴門市鳴門町高島字南446番地

F ターム(参考) 4C076 AA06 BB31 CC41 DD52N FF17 FF34

4C084 AA02 AA03 AA17 BA05 CA02 MA01 MA28 MA63 NA11

4C086 AA01 AA02 BC15 GA14 MA02 MA05 MA10 MA28 MA63 NA11

ZB11

4C206 AA01 AA02 FA31 EA01 KA13 MA02 MA04 NA14 MA48 MA83

NA11 ZB11